



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

U LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA

O desafio diagnóstico da doença desmielinizante no Lúpus
Eritematoso Sistémico: a propósito de um caso clínico

Bruno de Aguiar Mendes

Orientadora: Doutora Catarina Mota

Serviço de Medicina 2B, Clínica Universitária de Medicina 2

Hospital Universitário de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte

2015/2016 Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Resumo

Um amplo espectro de manifestações neurológicas pode acometer doentes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), impondo, frequentemente, dificuldades diagnósticas e terapêuticas. Entre estas, a síndrome desmielinizante é um fenómeno raro, revestindo-se de dificuldades diagnósticas importantes na distinção com outras patologias inflamatórias desmielinizantes do sistema nervosa central (SNC), como a Esclerose Múltipla (EM), e levantando questões terapêuticas relevantes. Apresenta-se um caso de síndrome desmielinizante ocorrendo desfasado de *flare* lúpico, questionando-se o envolvimento primário do SNC pelo LES ou a sobreposição entre EM e LES. Procede-se a uma breve revisão das características distintivas entre síndrome desmielinizante no contexto de LES e EM.

Abstract

A wide range of neurologic manifestations may affect patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE), frequently with great diagnostic and therapeutic challenges. Among these clinical conditions, the demyelinating syndrome is a rare phenomenon that commonly raises important diagnostic difficulties in the differentiation with other central nervous system (CNS) demyelinating inflammatory pathologies, such as Multiple Sclerosis (MS), as well as relevant therapeutic issues. The author present a case of demyelinating syndrome occurring dissociated from lupus *flare*, raising the question of primary CNS involvement by SLE or an overlap between MS and SLE. A brief review of the distinctive characteristics between demyelinating syndrome in SLE and MS is presented.

Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença inflamatória crónica autoimune que pode afectar virtualmente qualquer órgão ou sistema. Os doentes podem apresentar manifestações variadas, desde alterações cutâneo-articulares até envolvimento hematológico, renal, pulmonar e do sistema nervoso central (SNC), entre outras [1] .

Os mecanismos subjacentes ao envolvimento neurológico no LES estão ainda por clarificar, acreditando-se que consistam fundamentalmente em lesões dos pequenos vasos que possam originar zonas de isquémia/ hemorragia a nível cerebral ou lesões mediadas por auto-anticorpos que atinjam directamente os neurónios [2]. Estas manifestações neurológicas podem aparecer como episódio inaugural ou durante o curso da doença. Ao longo do tempo têm sido utilizadas diferentes designações na literatura para o envolvimento neurológico do LES, como vasculite lúpica, cerebrite lúpica, neurolúpus e lúpus do SNC. O termo mais recentemente utilizado, manifestações neuropsiquiátricas do LES (MNP-LES), parece ser o mais apropriado até à data, incluindo o amplo espectro de síndromes neuropsiquiátricas reconhecidas entre os doentes com LES [3].

Apesar dos avanços no conhecimento imunopatológico e clínico do LES, as MNP-LES continuam a ser um grande desafio diagnóstico e terapêutico. As maiores dificuldades prendem-se com a atribuição pouco clara de manifestações neuropsiquiátricas inespecíficas ao LES, a selecção de exames de diagnóstico relevantes, a escassez de estudos e a possibilidade de “overlap” com outras patologias neurológicas [4]. O American College of Rheumatology (ACR) reviu em 1999 os critérios existentes para definição de envolvimento neuropsiquiátrico no LES e actualmente existem 19 síndromes (Figura 1) que podem ser enquadradas dentro das MNP-LES [5]. Entre elas, encontram-se entidades neurológicas amplamente descritas neste contexto, como a doença cerebrovascular, síndromes menores inespecíficas como a cefaleia, o défice cognitivo ligeiro e a depressão e patologias de menor prevalência, como a síndrome desmielinizante e a mielopatia. De acordo com esta nova classificação e na dependência das diferentes metodologias e características demográficas das populações nos estudos retrospectivos prévios, a prevalência actual das MNP-LES é apontada, com grande variabilidade, entre 15% e 91% [4, 6].

Table 1. The neuropsychiatric syndromes in systemis lupus erythematosus according to the American College of Rheumatology nomenclature and case definitions (3)	
Central nervous system	Peripheral nervous system
Aseptic meningitis	Acute inflammatory demyelinating polyradiculo-neuropathy
Cerebrovascular disease	Autonomic disorder
Demyelinating syndrome	Mononeuropathy, single/multiplex
Headache	Myasthenia gravis
Movement disorder (chorea)	Neuropathy, cranial
Myelopathy	Plexopathy
Seizure disorders	Polyneuropathy
Acute confusional state	
Anxiety disorder	
Cognitive dysfunction	
Mood disorder	
Psychosis	

Figura 1 – As 19 síndromes neuropsiquiátricas do LES segundo o ACR [7].

O termo síndrome desmielinizante descreve a perda de mielina, com relativa preservação dos axónios, resultante de uma doença que afecta directamente a mielina ou as células que a formam. O diagnóstico é sugerido frequentemente por um quadro clínico compatível, confirmado por achados imagiológicos típicos [8]. Clinicamente, a síndrome desmielinizante pode apresentar-se com sintomatologia diversa, de que destaca alteração sensorial, perda de visão, afecção de pares cranianos, disartria, entre outros (Figura 2). Em doentes com LES, estima-se que a síndrome desmielinizante tenha uma prevalência de cerca de 1% [9, 10].

Um dos principais problemas na abordagem da síndrome desmielinizante no contexto de um diagnóstico autoimune prévio, como nos doentes com LES, é o diagnóstico diferencial com outras doenças desmielinizantes do SNC, como é o caso da Esclerose Múltipla (EM). A natureza imunológica destas doenças, as características epidemiológicas, o padrão “remitente-recorrente”, as manifestações neurológicas e a presença de lesões multifocais da substância branca na Ressonância Magnética Crânio-Encefálica (RM-CE) podem torná-las quase indistinguíveis [11].

Demyelination syndrome (To fulfil the criteria for this definition two or more of the following, each occurring at different times, or one of the following occurring on at least two different occasions must be present)	Acute or relapsing demyelinating encephalomyelitis with evidence of discrete neurologic lesions distributed in place and time. 1. Multiple discrete areas of damage to white matter within CNS, causing one or more limbs to become weak with sensory loss. 2. Transverse myelopathy. 3. Optic neuropathy ^a 4. Diplopia due to isolated nerve palsies or internuclear ophthalmoplegia. 5. Brainstem disease with vertigo, vomiting, ataxia, dysarthria or dysphagia. 6. Other cranial nerve palsies.
--	---

^a Optic neuritis is categorized by the ACR within the PNS syndromes; it can also occur in the context of Neuromyelitis Optica and be considered as a CNS event [6].

Figura 2 – Definição de síndrome desmielinizante segundo o ACR (9).

Apresenta-se um caso de síndrome desmielinizante numa doente com LES ocorrendo desfasado de *flare* lúpico, enfatizando a dificuldade diagnóstica na definição entre envolvimento primário do SNC pelo LES ou sobreposição entre EM e LES e na selecção atempada de opção terapêutica adequada.

Caso clínico

Apresenta-se o caso de uma jovem de 20 anos, leucodérmica, com o diagnóstico de LES desde 2010, com 16 anos de idade, em contexto de artrite não erosiva de pequenas articulações, astenia, aftose oral recorrente e fotossensibilidade. Apresentava anticorpos antinucleares (ANA) positivos com titulação >1/320 e padrão mosqueado, anticorpos anti-ds-DNA positivos numa única determinação (65.3 para valor de referência <4.2), anticoagulante lúpico fracamente positivo e velocidade de sedimentação de 60mm/1^a/h. Não tinha outros antecedentes pessoais de relevo e encontrava-se medicada com hidroxicloroquina.

Em 2011, aparentemente bem, inicia parestesias dos membros inferiores, tendo realizado electromiograma e tendo sido observada em consulta de Neurologia, sem conclusão diagnóstica. **Em Julho de 2012**, ocorre instalação súbita de quadro de visão turva do olho esquerdo, com alteração transitória da percepção cromática e recuperação incompleta, seguindo-se dor ocular e cefaleia hemicraniana ipsilateral. Observada em Consulta de Oftalmologia, realiza estudo electrofisiológico e perimetria estática computadorizada que evidenciam discromatopsia no olho esquerdo e um potencial evocado visual com um prolongamento da latência da onda p100 no mesmo olho. Realiza ainda tomografia de coerência óptica que demonstra perda axonal localizada na camada de fibras nervosas peripapilares nos quadrantes temporal e temporal inferior. Em **Novembro** do mesmo ano, surgem mioclonias da pálpebra inferior esquerda e um mês depois associa-se a esta sintomatologia mioquinias da hemiface esquerda, diminuição da acuidade visual no olho esquerdo com escotoma central e paralisia facial central esquerda, tendo sido internada para investigação do quadro neurológico.

À observação apresentava-se vigil, colaborante, com mioquinias da hemiface esquerda, diminuição da acuidade visual no olho esquerdo e paralisia facial central esquerda. Não tinha lesões cutâneas ou sinais de artrite. O restante exame objetivo não tinha alterações.

Laboratorialmente, destacava-se: velocidade de sedimentação de 16 mm/1^ah, normocomplementémia e anticorpos anti-ds-DNA negativos. A RM-CE mostrou a presença de múltiplas lesões hiperintensas em TR longo, infracentrímétricas, interessando tanto a substância branca a nível peri-ventricular, subcortical e justacortical cerebral bi-hemisférica bem como o corpo medular do hemisfério cerebeloso direito, com discreto realce paquimeníngeo difuso e linear após a injeção de contraste.

A Ressonância Magnética medular revelou várias lesões isointensas em T1 e hiperintensas em T2/STIR C3, D8, D11/D12, inferiores a 3 segmentos, centro-medulares, sem realce com gadolínio. O ecodoppler transcraniano e dos vasos carotídeos e electromiograma não mostraram alterações. Realizou punção lombar que revelou líquido cefalo-raquidiano com IgG corrigida elevada e presença de bandas oligoclonais. A pesquisa de vírus neurotrópicos, anticorpos anti-neuronais (anti-Ma, anti-amphi, anti-cv2) e anticorpos anti-aquaporina 4 foi negativa. Perante os dados clínicos, laboratoriais e imagiológicos e levantando-se a questão do diagnóstico diferencial entre MNP-LES ou quadro de sobreposição entre LES e EM, foi medicada com metilprednisolona 1g durante 4 dias, iniciando subsequentemente prednisolona 60 mg/dia durante 1 mês com desmame progressivo e azatioprina 150 mg/dia. Verificou-se evolução clínica favorável com recuperação da parésia do VII par, sem evidência posterior de disfunção visual.

Em aparente estabilidade clínica, inicia em **Janeiro de 2014** quadro de parestesias na região peri-umbilical e bordo cubital do antebraço esquerdo que irradiou progressivamente para a restante parede abdominal, região lombar, 3º, 4º e 5º dedos da mão esquerda e bordo cubital do antebraço direito, apresentando à observação diminuição da sensibilidade tátil e algica na região peri-umbilical. A RM-CE e ressonância medular revelaram áreas multifocais de desmielinização da substância branca supratentorial, bem como área focal cortical parietal à esquerda, identificando-se várias lesões intramedulares, cervicais e dorsais e salientando-se duas lesões com reforço de sinal após contraste paramagnético, uma frontal anterior esquerda e a outra à periferia pré-central à direita. Admitiu-se surto sensitivo medular em contexto de síndrome desmielinizante. Após discussão com a Neurologia e na ausência de outros sinais de actividade de doença autoimune sistémica, assumiu-se quadro clínico e imagiológico sugestivo de EM em progressão apesar de imunossupressão instituída, optando-se por suspender azatioprina e iniciar tratamento com glatirâmero.

Em **Junho de 2014**, inicia cefaleia hemicraniana esquerda do tipo pulsátil associada a mioquímia palpebral esquerda e desvio da comissura labial, com regressão espontânea após 5 dias de evolução e recorrência ao 7º dia. A RM-CE repetida à data mostrou aumento do número de lesões desmielinizantes dispersas na substância branca profunda de ambos os hemisférios cerebrais, justa-ventriculares, com reforço anormal de sinal em três lesões- occipital direita, frontal adjacente ao corno frontal direito e fronto-rolântica

esquerda, esta última em anel; duas lesões com localização cortical- frontal externa direita e parietal externa esquerda.

Admitindo-se como mais provável quadro de sobreposição entre EM e LES e perante novo surto de doença desmielinizante em progressão, iniciou corticoterapia com metilprednisolona 1 g durante 3 dias e depleção de células B com anticorpo monoclonal anti-CD20. O quadro neurológico remitiu, mantendo-se clinicamente estável até à data.

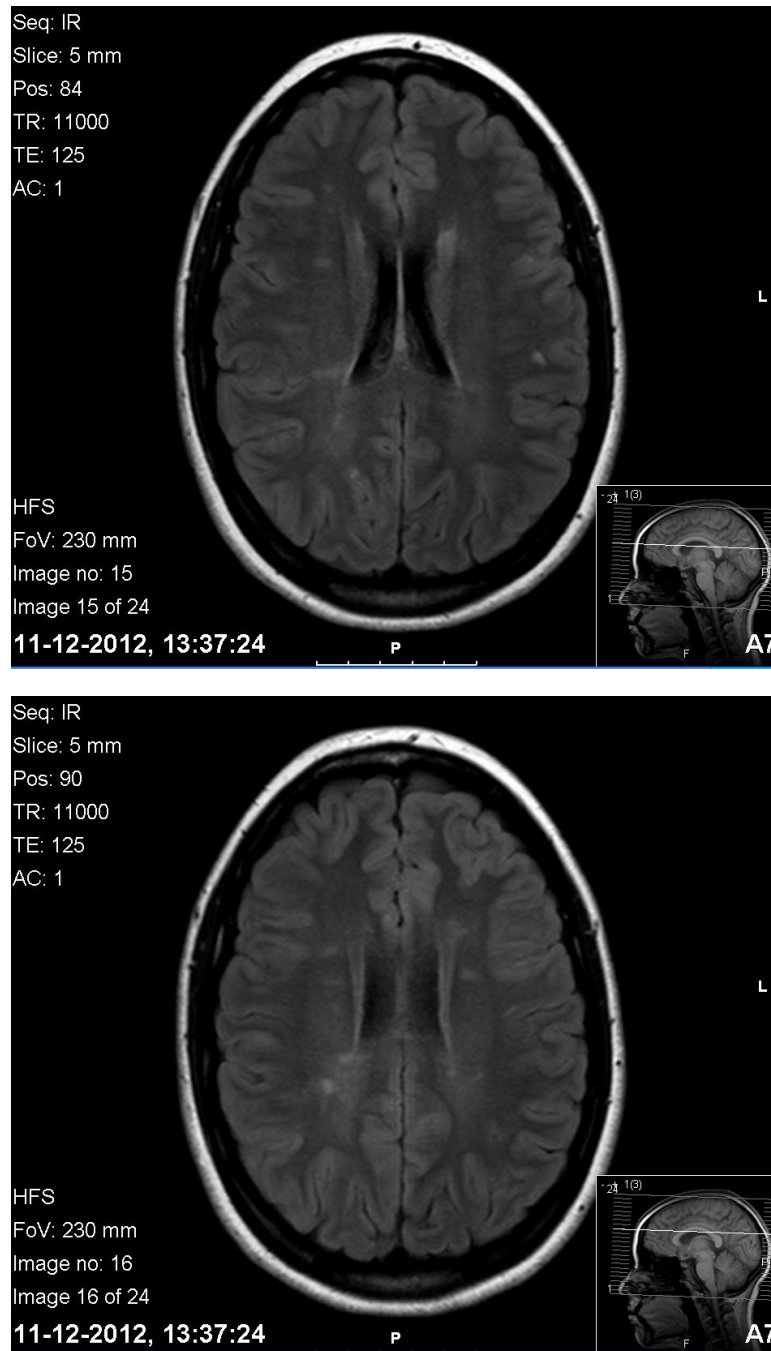


Figura 3 – RM-CE realizada em Dezembro de 2012

Discussão

A síndrome desmielinizante em doentes com LES pode surgir como manifestação da própria doença, associada à imunossupressão terapêutica ou no contexto de overlap com outra patologia desmielinizante do SNC, de que são exemplo a EM e a neuromielite óptica (NMO) [9], sendo o diagnóstico diferencial particularmente exigente. A apresentação, evolução clínica e os achados nos exames complementares podem ser indistinguíveis, em particular nos quadros de MNP-LES e EM, tornando o diagnóstico e decisão terapêutica difíceis.

O termo síndrome clínica isolada (SCI) é utilizado actualmente para descrever o primeiro episódio clínico de um doente com sintomas e sinais sugestivos de um distúrbio inflamatório desmielinizante do SNC. Este termo é tipicamente utilizado em jovens adultos (20-45 anos) com um episódio de início agudo ou subagudo que atinge o seu pico num espaço de 2 a 3 semanas. Por definição o episódio deve durar pelo menos 24 horas e ocorrer na ausência de febre, infecção e sinais clínicos de encefalite [9, 12-14]. Uma SCI é isolada no tempo e normalmente no espaço com sinais sugestivos de lesão no nervo óptico, medula espinhal, tronco cerebral, cerebelo ou, mais raramente, no hemisfério cerebral [12]. A SCI é a apresentação mais comum da EM (90% dos doentes) mas pode revelar-se como a única apresentação do envolvimento neurológico em doenças autoimunes sistémicas, em particular no LES [11]. Para o diagnóstico de EM, a doença desmielinizante mais comum, é importante excluir outras doenças que possam explicar melhor o aparecimento da SCI (Figura 4). Assim sendo, em doentes que apresentem uma SCI juntamente com pelo menos uma das chamadas “red flags” para patologia autoimune (envolvimento renal, livedo reticularis, rash, arterite, artralgia, mialgia, cefaleia ou meningismo), o diagnóstico de conectivite e/ou vasculite deve ser considerado [9, 14].

Differential diagnosis in patients presenting with clinically isolated syndrome/multiple sclerosis	
<i>Idiopathic inflammatory demyelinating (IIDD) CNS diseases</i>	
Idiopathic transverse myelitis, Neuromyelitis optica (Devic's disease), Optic neuritis, Isolated brain-stem syndromes, ADEM	
<i>Inflammatory non-IIDD CNS diseases</i>	
Autoimmune diseases	Systemic Lupus Erythematosus, Antiphospholipid Syndrome, Sjögren's Syndrome, Behçets Disease, Sarcoidosis, vasculitis involving CNS (polyarteritis nodosa, Granulomatosis with polyangiitis)
Infectious diseases	HIV, Meningo-vascular syphilis, Lyme Disease, JC virus reactivation (PML)
Others	Paraneoplastic encephalomyelitis
<i>Non-inflammatory CNS diseases</i>	
Vascular disorders	Stroke and ischaemic cerebrovascular disease, Vascular malformations, Cavernous hemangiomas
Neoplasms	CNS Lymphoma, Glioma, Meningioma
Metabolic disorders	Vitamin B12 Deficiency
Familial disorders	Congenital leukodystrophies, Mitochondrial cytopathies, CADASIL

Figura 4 – Diagnóstico diferencial em doentes que se apresentem com um SCI.

No caso clínico descrito, o quadro de neurite óptica (NO), com diminuição aguda da acuidade visual, alteração da percepção cromática, escotoma central e dor ocular, apresenta-se como SCI em doente com diagnóstico prévio de patologia autoimune, desencadeando toda a investigação subsequente. Apesar de acontecer como manifestação de envolvimento neurológico no LES em cerca de 0,3% dos doentes [4, 6], a NO, na forma desmielinizante, é caracteristicamente associada à EM, sendo a SCI em 15-20% dos casos e ocorrendo em pelo menos metade dos doentes durante o curso da doença [15, 16]. Na literatura, têm sido sugeridas algumas características clínicas e evolutivas da NO nos dois contextos. O envolvimento bilateral ou quiasmático, bem como o compromisso grave da visão, arrastado no tempo, parecem ser mais característicos do LES. Num estudo retrospectivo realizado por Lin et al. apenas 50% dos doentes com NO associado ao LES recuperaram a acuidade visual para mais de 20/25, comparativamente a 87% nos doentes com EM [17]. Fisiopatologicamente, no LES, um processo isquémico que subsequentemente leve à desmielinização e a necrose axonal, ou uma combinação dos dois, poderá explicar as diferenças encontradas entre as duas entidades [9]. Apesar da sugestão de particularidades distintivas da apresentação da NO nas duas patologias, EM e LES, neste e noutros casos as manifestações encontradas não permitem a distinção entre os dois quadros. Previamente ao quadro de NO, a doente apresenta queixas inespecíficas de parestesias. A mielopatia, quando resultante de desmielinização afectando a medula espinhal (Figura 2), está também bem descrita EM e na doença desmielinizante associada ao envolvimento neurológico do LES, não permitindo ilacções diagnósticas adicionais. A restante evolução com envolvimento de nervos cranianos no contexto de desmielinização estão descritas na EM e na síndrome desmielinizante associada ao LES, não permitindo, de igual forma, um diagnóstico definitivo.

Sendo a apresentação clínica indistinguível na doença desmielinizante associada a patologia autoimune sistémica como o LES e na EM, tem sido desenvolvido um largo esforço no sentido de identificar achados nos exames complementares de diagnóstico que auxiliem a distinção dos dois quadros. Laboratorialmente, os anticorpos antinucleares (ANA) estão presentes no LES em 98% dos doentes. Na EM, contudo, os ANA estão também descritos com prevalências bastante variáveis de acordo com diferentes séries, entre 2.5 a 81% dos doentes. Os anticorpos anti-ds-DNA, presentes em cerca de 60% dos doentes com LES, revestem-se de maior especificidade para o diagnóstico desta conectivite e encontram-se raramente em doentes com EM isolada. Os

anticorpos antifosfolípidos, descritos amplamente no Síndrome Antifosfolípido, têm sido associados no LES a maior prevalência de manifestações neuropsiquiátricas, estando presentes também em cerca de 33% dos doentes com EM, com significado clínico pouco claro [9]. Como tal, o perfil de autoanticorpos pode contribuir para a distinção diagnóstica mas não permite uma clara distinção entre MNP-LES e EM na presença de quadros oligossintomáticos ou atípicos. Na análise do líquido cefaloraquidiano, a presença de bandas oligoclonais e de IgG aumentadas são fortemente indicativas de EM mas estão também amplamente descritas nas MNP-LES, sendo que a ausência de bandas oligoclonais praticamente exclui o diagnóstico de EM (sensibilidade de 98%) [11, 18].

Apesar do carácter inflamatório típico das doenças autoimunes sistémicas, achados histopatológicos em alguns estudos demonstraram que as alterações fisiopatológicas predominantes do LES a nível do SNC têm como base a lesão cerebrovascular devido a actividade da doença e ao tromboembolismo, determinando zonas de isquémia focais e difusas, enfartes, edema, hemorragia, lesões do parênquima e desmielinização [19, 20]. Os pequenos enfartes na substância branca em doentes com MNP-LES, fisiopatologicamente distintos, traduzem-se frequentemente em lesões semelhantes a placas desmielinizantes na substância branca, tornando a distinção extremamente difícil. Na RM-CE de doentes com MNP-LES os achados mais frequentes são a presença de pequenas lesões, focais, hiperintensas em T2 na região subcortical e, menos frequentemente, na região periventricular da substância branca. Estas lesões situam-se preferencialmente na zona fronto-parietal (70-80%) e são menos comuns (8-10%) nos núcleos da base e na zona infratentorial [4, 11, 19-21]. Imagiologicamente, existem alguns achados típicos da EM: as lesões em forma ovóide/anel, chamadas de “Dawson fingers”, os “black-holes” em T1, bem como a localização de lesões hiperintensas em T2 a nível periventricular, justa-cortical e do corpo caloso [10, 21, 22]. Apesar de mais características, estes não são achados patognomónicos da EM, apresentando uma grande variabilidade tanto de especificidade como de sensibilidade conforme o número e localização das lesões [22]. O realce com injeção de contraste é sugestivo de inflamação, típico do processo de desmielinização da EM. Todavia, a deposição de imuno-complexos e a inflamação na patologia autoimune sistémica com envolvimento do SNC induz frequentemente alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica e determina realce com contraste [9, 11]. Assim sendo, na presença de um quadro clínico sugestivo, a RM-CE apresenta uma sensibilidade de cerca de 50% e uma

especificidade de apenas 60 a 80% para o diagnóstico de MNP-LES [4, 9, 11], não permitindo *per se* a distinção com outras patologias desmielinizantes do SNC. A dificuldade na utilização dos achados de ressonância na distinção entre MNP-LES, EM ou quadro de overlap é bem ilustrada no caso apresentado. As lesões na zona periventricular e justa-cortical são mais sugestivas de EM, sendo contudo as lesões a nível subcortical mais frequentemente descritas nos quadros de MNP-LES. O discreto realce do contraste é também inespecífico, podendo existir em ambas as patologias.

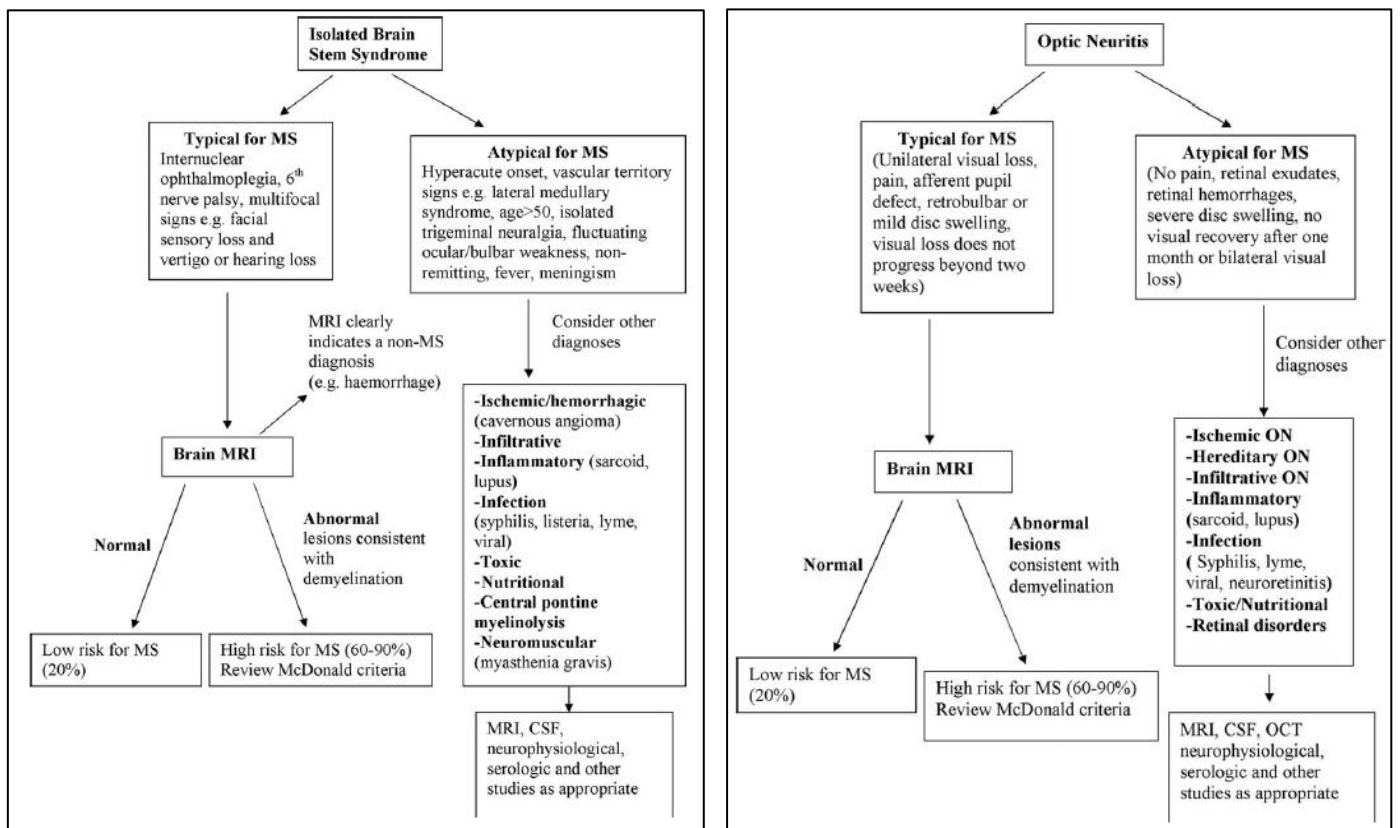


Figura 5 – Algoritmo de actuação na suspeita de EM segundo Miller et al. [14]

O diagnóstico de EM baseia-se na demonstração da disseminação da doença no tempo, no espaço e na exclusão de outros distúrbios neurológicos que podem mimetizar a EM clínica e imagiológicamente [23, 24]. Em 2001, foram definidos critérios consensuais para o diagnóstico da EM, critérios de McDonald, que complementam os dados clínicos e que permitem caracterizar a disseminação temporo-espacial da doença de modo a facilitar o diagnóstico definitivo em doentes com elevada suspeição de EM [24, 25]. Estes critérios têm sido aplicados com sucesso na prática clínica e foram recentemente revistos em 2010, com alta especificidade para o diagnóstico de EM, podendo actualmente a disseminação no tempo e espaço ser estabelecida apenas com uma RM-CE [25]. Assim sendo, é possível definir a disseminação espacial da doença quando existe pelo menos 1 lesão, em T2, em pelo menos 2 das 4 localizações características da EM (justacortical, periventricular, infratentorial e medula espinhal) (figura 6) [26]. Quanto à disseminação temporal da doença e de acordo com os novos critérios, é ultrapassada a necessidade de esperar 30 dias para realização de RM-CE subsequente, podendo ser feita em qualquer altura. A presença simultânea de lesões com realce e sem realce após injeção de gadolínio vieram substituir a necessidade de RM de follow-up para estabelecimento de disseminação temporal (figura 6). Cumprindo-se os critérios de disseminação espacial e temporal, é sempre imperativa a exclusão de outras doenças inflamatórias envolvendo o SNC que justifiquem o quadro, o que inviabiliza a interpretação dos mesmos na presença, em particular, de doença inflamatória autoimune sistémica.

DIS Can Be Demonstrated by ≥ 1 T2 Lesion ^a in at Least 2 of 4 Areas of the CNS:	DIT Can Be Demonstrated by:
Periventricular	1. A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, with reference to a baseline scan, irrespective of the timing of the baseline MRI
Juxtacortical	2. Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time
Infratentorial	
Spinal cord ^b	
Based on Swanton et al 2006, 2007. ^{22,27}	Based on Montalban et al 2010. ²⁴
^a Gadolinium enhancement of lesions is not required for DIS.	MRI = magnetic resonance imaging; DIT = lesion dissemination in time.
^b If a subject has a brainstem or spinal cord syndrome, the symptomatic lesions are excluded from the Criteria and do not contribute to lesion count.	
MRI = magnetic resonance imaging; DIS = lesion dissemination in space; CNS = central nervous system.	

Figura 6 – Disseminação no tempo e no espaço segundo os critérios de McDonald revistos em 2010 [26].

No caso apresentado, o quadro clínico, os achados laboratoriais e imagiológicos não permitem de todo uma clara distinção entre MNP-LES e EM. Neste contexto diagnóstico particularmente exigente, a evolução clínica e a resposta terapêutica podem

ser auxiliares e/ou elucidativas. Assim sendo, realça-se o facto de durante os episódios de claro envolvimento neurológico não haver outros sintomas, sinais ou achados laboratoriais sugestivos de actividade de LES, favorecendo a possibilidade de um overlap entre LES e EM, esta última determinando o quadro neurológico.

O diagnóstico adicional de EM tem sido descrito raramente em menos de 1% dos doentes com LES [27]. Atendendo à semelhança clínica do envolvimento desmielinizante nas duas patologias, à evolução com padrão de remissão e exacerbação e a características epidemiológicas partilhadas, foi proposto anteriormente um “overlap genético” entre as duas entidades com partilha de vários loci [28]. Todavia, e apesar da base genética comum a várias doenças autoimunes, estudos recentes não demonstraram associação genética entre LES e EM [29]. De forma generalista, genes envolvidos na apoptose celular, inflamação e regulação da matriz das metaloproteinases têm expressão aumentada nas duas patologias, contudo com várias diferenças na expressão de genes envolvidos na resposta inflamatória, como o interferão I que está marcadamente aumentado no LES e não na EM [27].

Continua a ser crucial a procura de novos biomarcadores para diagnóstico precoce de EM e distinção com outras patologias inflamatórias desmielinizantes do SNC. Recentemente, foi proposta neste contexto a utilização dos anticorpos anti-glicanos. Os glicanos são antigénios presentes no colagénio IV da matriz da barreira hematoencefálica, acreditando-se que a resposta inflamatória a este nível em doentes com EM conduza à libertação destes antigénios e subsequente desenvolvimento de resposta humoral. Em conformidade, alguns estudos demonstraram elevação de anticorpos IgM contra vários alfa-glicanos em doentes com EM de padrão recorrente-remitente e foi recentemente elaborada uma classificação, gMS-Classifler2, que propõe melhor poder predictor independente do risco de conversão de SCI em EM estabelecida [30]. A utilização destes anticorpos não foi, contudo, estudada e validada em outras doenças inflamatórias desmielinizantes do SNC. Os interferões tipo I (IFN- α/β) têm um papel importante na patogénese do LES, estando envolvidos na actividade da doença, com papel contrário na EM. A avaliação destes biomarcadores poderá ser útil em particular no diagnóstico diferencial entre MNP-LES e EM, esperando-se futuramente dados que permitam a sua utilização na prática clínica [31]. Em termos imagiológicos, também a tomografia por emissão de positrões poderá, futuramente, ter um papel no diagnóstico entre as duas entidades. Como exemplo, na EM a tomografia por emissão de positrões

com utilização de F-18-fluorodesoxiglucose (utilizada para o estudo do metabolismo da glicose a nível cerebral) revelou um hipometabolismo global e regional, enquanto em doentes com MNP-LES este hipometabolismo era, em 96% dos casos, a nível parieto-occipital [9].

As dificuldades no diagnóstico diferencial entre MNP-LES e EM acarretam, naturalmente, questões terapêuticas de grande relevo. O interferão B, amplamente utilizado na EM com redução de surtos até 30% [11, 32], pode induzir ou agravar naturalmente a actividade do LES [11, 33], sendo contra-indicado quando o diagnóstico entre as duas entidades não é claro. O Rituximab, um anticorpo monoclonal anti-CD20, é utilizado de forma “off-label” em doentes com LES, em particular na nefrite lúpica, citopénias, vasculite e envolvimento neurológico refractários a imunossupressão prévia [34]. O Rituximab tem sido utilizado no tratamento da EM com padrão recorrente-remitente em doentes que não respondem à terapêutica inicial com interferão e/ou Glatiramero ou na presença de contra-indicação para os últimos, com resultados satisfatórios, e torna-se uma valiosa opção quando persistem dúvidas diagnósticas na distinção entre EM e envolvimento neurológico por doenças autoimunes sistémicas como o LES.

Em conclusão, apresenta-se um caso de síndrome desmielinizante numa doente com LES, com manifestações clínicas, laboratoriais e imagiológicas de sobreposição com a EM, ilustrando a dificuldade diagnóstica na definição entre envolvimento primário do SNC pelo LES ou sobreposição entre EM e LES e na selecção adequada de atitude terapêutica precoce.

Agradecimentos

Ao Professor Rui Victorino pela gentileza que teve em aceitar ajudar no desenvolvimento desta tese, propondo o tema e indicando um orientador adequado para a mesma.

À Doutora Catarina Mota, orientadora desta tese, que, apesar das suas várias responsabilidades profissionais, encontrou sempre tempo e disponibilidade para dedicar muitas horas ao aconselhamento e correcção da mesma.

À Dra. Isabel Carolino por toda a compreensão, ajuda e motivação.

Bibliografia

1. Wallace JC, *Diagnosis and differential diagnosis of systemic lupus*. UpToDate, Pisetsky, D.S (ed). Waltham, Ma. Acessado a 20 de Outubro 2015, 2015.
2. Benedict RH, Shucard JL, Zivadinov R, and Shucard DW, *Neuropsychological impairment in systemic lupus erythematosus: a comparison with multiple sclerosis*. Neuropsychol Rev, 2008. **18**(2): p. 149-66.
3. Almeida S, Luís A, Gamito A, Duarte F, et al., *Manifestações neuropsiquiátricas no lupus - a proposito de um caso clínico*. Revista do Serviço de Psiquiatria do Hospital Fernando da Fonseca 2004: p. 2182-3146.
4. Bertsias GK, and Boumpas DT, *Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations*. Nat Rev Rheumatol, 2010. **6**(6): p. 358-67.
5. Nomenclature, CoNL, *The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes*. Arthritis & Rheum., 1999 **42**: p. 599-608.
6. Kampylafka EI, Alexopoulos H, Kosmidis ML, Panagiotakos DB, et al., *Incidence and prevalence of major central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a 3-year prospective study of 370 patients*, in *PLoS One*. 2013. p. e55843.
7. Ainiala H, Hietaharju A, Loukkola J, Peltola J, et al., *Validity of the New American College of Rheumatology Criteria for Neuropsychiatric Lupus Syndromes: A population-Based Evaluation*. . Arthritis care & Research, 2001. **45**: p. 419-423.
8. Love S, *Demyelinating diseases*. J Clin Pathol, 2006. **59**(11): p. 1151-9.
9. Magro Checa C, Cohen D, Bollen EL, Van Buchem MA, et al., *Demyelinating disease in SLE: is it multiple sclerosis or lupus?* Best Pract Res Clin Rheumatol, 2013. **27**(3): p. 405-24.
10. Theodoridou A, and Settas L, *Demyelination in rheumatic diseases*. Postgraduate Medical Journal, 2008. **84**(989): p. 127-132.
11. Ferreira S, D'Cruz DP, and Hughes GR, *Multiple sclerosis, neuropsychiatric lupus and antiphospholipid syndrome: where do we stand?* Rheumatology (Oxford), 2005. **44**(4): p. 434-42.
12. Miller DH, Chard DT, and Ciccarelli O, *Clinically isolated syndromes*. The Lancet Neurology, 2012. **11**(2): p. 157-169.
13. Hurwitz BJ, *The diagnosis of multiple sclerosis and the clinical subtypes*. Ann Indian Acad Neurol, 2009. **12**(4): p. 226-30.
14. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, et al., *Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach*. Multiple Sclerosis Journal, 2008. **14**: p. 1157-1174.
15. Balcer L, *Optic Neuritis* The New England Journal of Medicine, 2006. **354**: p. 1273-80.
16. *Optic Neuritis: pathophysiology, clinical features and diagnosis*. UpToDate, Gonzalez-Scarana F., Brazis P. (Ed). Waltham, Ma. Acesaado a 15 Novembro 2015.
17. Lin YC, Wang AG, and Yen MY, *Systemic lupus erythematosus-associated optic neuritis: clinical experience and literature review*. Acta Ophthalmol, 2009. **87**(2): p. 204-10.
18. Freedman M, Thompson E, Deisenhammer F, and Giovannoni G, *Recommended standarts of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis a consensus statement*. Arch Neurol., 2005. **62**: p. 865-70.
19. Sibbitt WL Jr, Brooks WM, Kornfeld M, Hart BL, et al., *Magnetic resonance imaging and brain histopathology in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus*. Semin Arthritis Rheum, 2010. **40**(1): p. 32-52.

20. *Diagnostic approach to the neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus*. UpToDate, Aminoff M.; Silver J (ed). Waltham, Ma. Acessado a 20 Novembro 2015.
21. Kolfenbach JR, Horner BJ, Ferucci ED, and West SG, *Neuromyelitis optica spectrum disorder in patients with connective tissue disease and myelitis*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2011. **63**(8): p. 1203-8.
22. Barkhof F, Filippi M, Miller D, Scheltens P, et al., *Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis*. Oxford University Press., 1997. **120**: p. 2059-2069.
23. Noseworthy J, Lucchinetti C, Rodriguez M, and Weinshenker B, *Multiple Sclerosis*. The New England Journal of Medicine, 2000. **343**.
24. Filippi M, and Rocca M, *MR Imaging of Multiple Sclerosis*. Radiology, 2011. **259**(3).
25. Charil A, YousryT, Rovaris M, Barkhof F, et al., *MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of "no better explanation"*. The Lancet Neurology, 2006. **5**(10): p. 841-852.
26. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, et al., *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria*. Ann Neurol, 2011. **69**(2): p. 292-302.
27. Fanouriakis, A, V Mastorodemos, C Pamfil, E Papadaki, et al., *Coexistence of systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis: prevalence, clinical characteristics, and natural history*. Semin Arthritis Rheum, 2014. **43**(6): p. 751-8.
28. Mandel M, Gurevich M, Pauzner R, Kaminski N, et al., *Autoimmunity gene expression portrait: specific signature that intersects or differentiates between multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus*. Clin Exp Immunol, 2004. **138**(1): p. 164-70.
29. Ramos PS, Criswell LA, Moser KL, Comeau ME, et al., *A comprehensive analysis of shared loci between systemic lupus erythematosus (SLE) and sixteen autoimmune diseases reveals limited genetic overlap*. PLoS Genet, 2011. **7**(12): p. e1002406.
30. Arrambide G, Espejo C, Yarden J, Fire E, et al., *Serum biomarker gMS-Classifler2: predicting conversion to clinically definite multiple sclerosis*. PLoS One, 2013. **8**(3): p. e59953.
31. Feng X, Reder NP, Yanamandala M, Hill A, et al., *Type I interferon signature is high in lupus and neuromyelitis optica but low in multiple sclerosis*. J Neurol Sci, 2012. **313**(1-2): p. 48-53.
32. Clerico M, Faggiano F, Palace J, and Rice G, *Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, (2).
33. Crow MK, *Interferon-alpha: a new target for therapy in systemic lupus erythematosus?* Arthritis Rheum, 2003. **48**(9): p. 2396-401.
34. Díaz-Lagares, C, M Ramos-Casals, and MA Khamashta, *Rituximab in SLE*. Future Medicine, 2012: p. 32-41.